

1. Zahl der gemeldeten Erkrankungsfälle und Diagnosespektrum

Dem Deutschen Kinderkrebsregister sind genau 26.000 in den Jahren 1980 bis einschließlich 1998 erkrankte, bei Diagnosestellung unter 15-jährige Kinder gemeldet worden, die definitionsgemäß zur Registerpopulation gehören. Davon sind 23.623 in den alten Bundesländern erkrankt und 2.377 in den neuen Bundesländern, in denen die Erfassung erst 1991 begann. Die zugrundeliegende, jährliche Bevölkerung der unter 15-jährigen liegt bei 13,2 Millionen Kindern für Deutschland insgesamt. In den letzten Jahren wurden durchschnittlich etwas mehr als 1700 Neuerkrankungen pro Jahr gemeldet (Tab. 1).

Die jährliche, altersstandardisierte Inzidenz beträgt für alle Malignome 13,6/100.000 unter 15-Jährige (bezogen auf die Welt-Standardbevölkerung); standardisiert auf die westdeutsche Bevölkerung des Jahres 1987 liegt sie bei 13,2/100.000. Die Wahrscheinlichkeit für ein neugeborenes Kind, innerhalb seiner ersten 15 Lebensjahre eine maligne Erkrankung zu entwickeln, ist etwa 0,2% (kumulative Inzidenz 197,2/100.000); mit anderen Worten, eines von 500 Kindern erkrankt innerhalb dieser Altersspanne.

1. Diagnoses and Cases

Exactly 26,000 cases under 15 years of age diagnosed between 1980 and 1998 and resident in Germany have been reported to the German Childhood Cancer Registry (GCCR). 23,623 of those lived in former West Germany, and 2,377 in former East Germany, where registration began only in 1991. The annual population base is on average 13.2 million children in all of Germany. In recent years an average of slightly more than 1700 new cases were reported per year.

The annual age-standardized incidence rate is 13.6/100,000 cases under 15 (standardized by the world population); using the West German population of 1987 the rate is 13.2/100,000. A new born child has a roughly a 0.2% likelihood of developing cancer within its first 15 years of life (cumulative incidence 197.2/100,000); in other words, one out of 500 children develops the disease within this age-period.

Tabelle 1: Zahl gemeldeter Patienten und Bevölkerungsbezug (Kinder unter 15 Jahren)

Anzahl insgesamt erfaßter Patienten (Deutschland: 1980-1998):	26.000
aus Westdeutschland (1980-1998):	23.623
aus Ostdeutschland (1991-1998):	2.377
Durchschnittliche jährliche Bevölkerung (Deutschland: 1993-1997):	13,2 Millionen
Anzahl jährlich erfaßter Neuerkrankungen:	1.700-1.800

Number of registered cases and population base (children aged under 15)

Total number of registered cases (Germany: 1980-1998):	26,000
from West Germany (1980-1998):	23,623
from East Germany (1991-1998):	2,377
Mean annual population (Germany: 1993-1997):	13.2 million
Annual number of registered cases:	1,700-1,800

Die Verteilung der 26.000 Erkrankungsfälle und deren altersstandardisierte und kumulative Erkrankungsrate sind für die 12 in der ICCC (International Classification of Childhood Cancer, 2) definierten Hauptdiagnosegruppen im oberen Teil der Tabelle 2 dargestellt. An Leukämie erkrankt in seinen ersten 15 Lebensjahren etwa eines von 1400 Kindern (kumulative Inzidenz 67,9 / 100.000), eines von ca. 2500 Kindern erkrankt an einem ZNS-Tumor und eines von etwa 5000 an einem Lymphom.

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die Diagnoseverteilung der im letzten 10-Jahres-Zeitraum (1989-1998) gemeldeten Erkrankungsfälle: Häufigste Diagnosegruppen sind die Leukämien (34,5%), die ZNS-Tumoren (19,1%) und die Lymphome (12,8%). Von den Einzeldiagnosen treten am häufigsten die akute lymphoblastische Leukämie (28,5%), das Neuroblastom (8,3%), das Astrozytom (7,7%), das Nephroblastom (6,6%) und das Non-Hodgkin-Lymphom (6,5%) auf.

The distribution of the 26,000 cases and their age-standardized incidence rate and cumulative disease incidence are presented in table 2 for all 12 main diagnosis groups as defined by the International Classification of Childhood Cancer (ICCC,2). About one out of 1400 children is diagnosed with leukaemia within the first 15 years of life (cumulative incidence 67.9 / 100,000); one out of 2500 is diagnosed with a CNS tumour and one out of 5000 with a lymphoma.

Figures 1 and 2 show the diagnosis distribution of the cases reported in the last 10 years (1989-1998): The most frequent diagnosis group are leukaemias (34.5%), followed by CNS tumours (19.1%) and lymphomas (12.8 %). Regarding specific diagnoses the most frequent ones are lymphoid leukaemia (28.5%), neuroblastoma (8.3 %), astrocytoma (7.7%), nephroblastoma (6.6 %), and non-Hodgkin lymphoma (6.5 %).

Tabelle 2: Anzahl der gemeldeten Patienten unter 15 Jahren (Deutschland: 1980-1998), altersstandardisierte^{*)} und kumulative Inzidenz (pro 100.000, Deutschland: 1989-1998) nach ICCC-Diagnosegruppe, ergänzt um weitere systematisch erfaßte Erkrankungen

Number of registered cases aged under 15 (Germany: 1980-1998), age-standardized^{*)} and cumulative incidence rates (per 100,000 Germany: 1989-1998) by diagnostic group (defined by ICCC), and further systematically documented diagnoses

Diagnoses	Number of cases		Incidence rates	
	Absolute	Relative (%)	Age-standard.	Cumulative
Leukaemias	9176	35.3	4.5	67.9
Lymphomas	3263	12.6	1.6	24.8
CNS tumours	4777	18.4	2.5	37.5
Sympathetic nervous system tumours	2137	8.2	1.2	17.1
Retinoblastoma	604	2.3	0.3	4.2
Renal tumours	1707	6.6	0.9	13.3
Hepatic tumours	265	1.0	0.1	2.0
Bone tumours	1328	5.1	0.6	9.1
Soft tissue sarcomas	1728	6.6	0.9	13.1
Germ cell tumours	753	2.9	0.4	6.2
Carcinomas	237	0.9	0.1	1.7
Others and unspecified	25	0.1	0.0	0.2
All malignancies	26000	100.0	13.2	197.2
Further systematically documented diagnoses				
Langerhans cell histiocytosis	792	—	0.4	5.8
Myelodysplastic syndrome	127	—	0.1	0.8
Severe aplastic anaemia	148	—	0.1	1.0
Benign/mature teratoma	368	—	0.2	2.7
Mesoblastic nephroma	53	—	0.0	0.3

^{*)}standardization according to the German population (census 1987)

Die alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzen für die malignen Erkrankungen insgesamt sind in Abbildung 3 wiedergegeben. Es zeigt sich, dass in den ersten 5 Lebensjahren die Inzidenz etwa doppelt so hoch ist wie im späteren Kindesalter und dass Jungen (mit einer auf die Welt-Standardbevölkerung bezogenen Inzidenz von 14,9/100.000) häufiger erkranken als Mädchen (12,3/100.000). Dieser Jungenüberschuß ist in jeder Altersstufe zu beobachten (Geschlechtsverhältnis insgesamt: ein Mädchen zu 1,2 Jungen). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei 5 Jahren 5 Monaten.

The age and sex specific incidence rates for all malignant diseases are displayed in figure 3. The incidence in the first five years of life is about twice as high as in later age, and boys (world standardized incidence rate 14.9/100,000) are more often affected than girls (12.3/100,000). The excess of males can be observed in every age-group (sex ratio over all 1 girl to 1,2 boys). The median age at diagnosis is 5 years and 5 months.

Abbildung 1: Relative Häufigkeit der gemeldeten Patienten nach den häufigsten Diagnosegruppen (Deutschland: 1989-1998)
Relative frequencies of the registered patients by the most common diagnostic groups (Germany: 1989-1998)

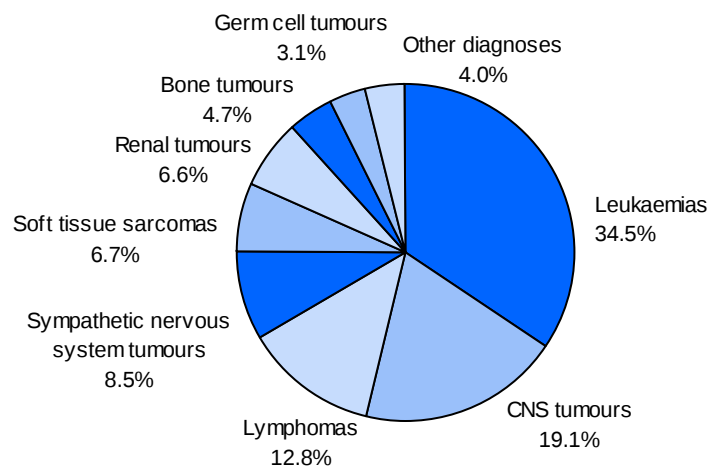
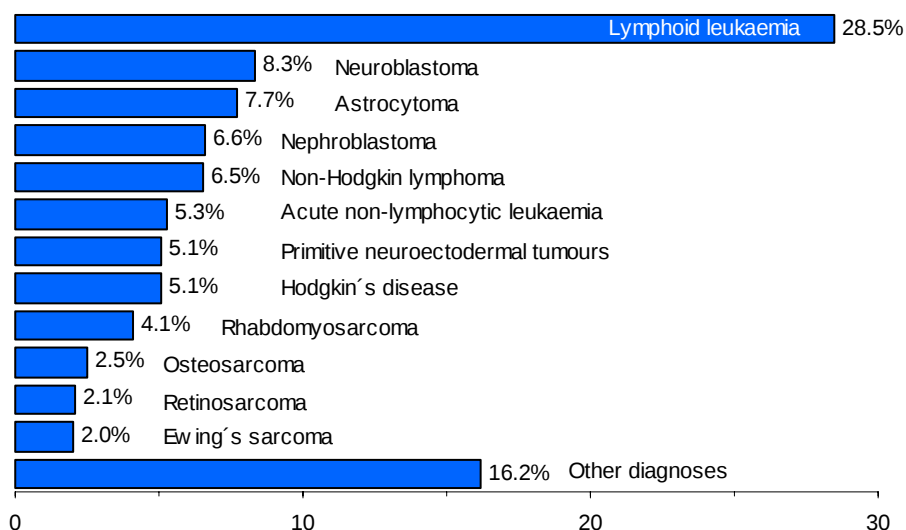


Abbildung 2: Relative Häufigkeit der gemeldeten Patienten nach den häufigsten Einzeldiagnosen (Deutschland: 1989-1998)
Relative frequency of the registered patients by the most common diagnoses (Germany: 1989-1998)



Weitere ausführliche und diagnosenspezifisch differenzierte Kenngrößen finden sich im Anhang A1 (systematisch für jede in der ICCC definierte Diagnose) und in A2 (als Überblick für 19 daraus ausgewählte, häufige Diagnosen). Darüber hinaus sind im folgenden Kapitel 2 die aus unserem Register ermittelten Kenngrößen denen anderer, ausländischer Register gegenübergestellt.

Neben den durch die ICCC definierten Diagnosen werden noch einige weitere Erkrankungen systematisch am Register mit erfasst, die im unteren Teil der Tabelle 2 aufgeführt sind. Diesen Diagnosen ist am Schluss dieses Kapitels ein eigener kurzer Abschnitt gewidmet. Ansonsten finden sie in allen anderen Berechnungen und Darstellungen dieses Berichtes keine Berücksichtigung.

Die Behandlung der pädiatrisch-onkologischen Patienten erfolgt in Deutschland prinzipiell zentralisiert. Das heißt, die weitaus überwiegende Zahl der Kinder wird in großen Zentren behandelt. Die Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Meldungen nach der Größe der Klinik, ermittelt aus den Jahren 1994-1998. Ihr ist zu entnehmen, dass neun Kliniken durchschnittlich jährlich mehr als 50 Neuerkrankungen behandeln, vier weitere weisen zwischen 40 und 49 neu diagnostizierte Patienten auf. Zusammen behandeln diese 13 Kliniken mehr als ein Drittel aller Kinder. Auf der anderen Seite gibt es 22 Krankenhäuser, die im Durchschnitt weniger als einen Erkrankungsfall pro Jahr beigetragen haben. Es zeigt sich, dass 25% der Erkrankungen aus den 7 größten Kliniken gemeldet wurden, 50% aus den 17 größten, 75% aus den 34 größten, und 90% der Erkrankungen wurden aus den 53 größten Krankenhäusern gemeldet.

Further detailed measures by diagnosis can be found in appendix A1 (for each ICCC defined diagnosis) and in A2 (as an overview over 19 selected, frequently occurring diagnoses). Furthermore chapter 2 compares these incidence rates to those of other international registries.

Table 2 lists some further diagnoses not included in the ICCC, which are registered systematically. We discuss those briefly at the end of this chapter. They are not included in any further calculations or presentations in this report.

The treatment of paediatric oncology patients in Germany is organised centrally in Germany on principle. The majority of all children are treated in major specialised hospitals. Table 3 shows the distribution of reports by size of clinic, based on the years 1994-1998. As you can see, nine clinics each treat more than 50 cases on average annually, four more treat between 40-49 newly diagnosed patients. Together these 13 clinics treat more than one third of all cases. On the other hand there are 22 hospitals contributing less than one case per year on average. We see that 25% of all cases were reported from the 7 largest clinics, 50% from the 17 largest, 75% from the 34 largest, and 90% of the diseases come from the 53 largest.

Abbildung 3: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen für alle Malignome (Deutschland: 1989-1998)
Age- and sex-specific incidence rates for all malignancies (Germany: 1989-1998)

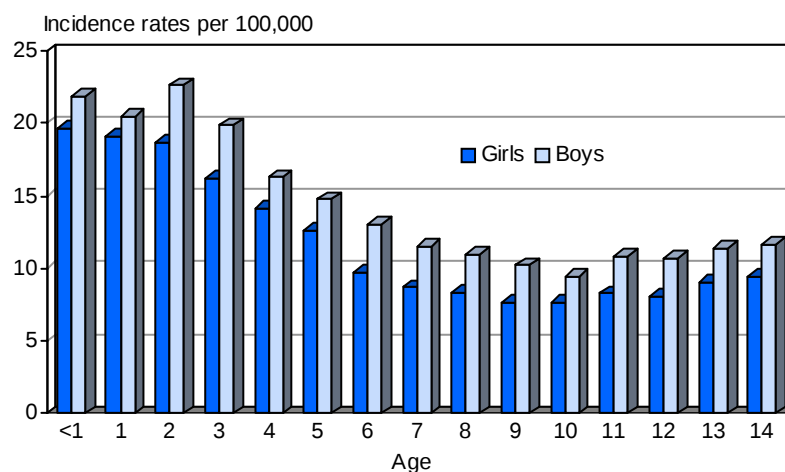


Tabelle 3: Verteilung der Meldungen in den Jahren 1994-1998 nach der Größe der Krankenhäuser
Distribution of registered cases in the years 1994-1998 by the size of the hospitals

Mean annual number of registered cases in the hospitals	Number of hospitals		Percentage of all registered cases *	
	Absolute	Cumulative	Relative (%)	Cumulative (%)
> 50	9	9	29.3	29.3
40 - 49	4	13	10.6	39.9
30 - 39	7	20	15.2	55.1
20 - 29	12	32	17.1	72.2
10 - 19	19	51	16.6	88.8
1 - 9	46	97	10.7	99.5
< 1	22	119	0.5	100.0

* Anteil der von den Krankenhäusern gemeldeten Patienten an der Gesamtzahl aller Meldungen
Proportion of the total number of registered cases reported by the respective group of hospitals

Zusätzlich zu den ICCC-Diagnosen systematisch am Kinderkrebsregister erfasste Diagnosen (LCH, MDS, SAA)

An dieser Stelle werden einige Ergebnisse präsentiert, die sich aus der systematischen Erfassung der Fälle mit Langerhanszell-Histiozytose (LCH), myelodysplastischem Syndrom (MDS) und schwerer aplastischer Anämie (SAA) ergeben. Diese Erkrankungen sind in der ICCC nicht definiert. Wichtige Kenngrößen sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Hierbei wurde der letzte 5-Jahreszeitraum zugrundegelegt.

Seit 1983 werden für die LCH klinische Studien durchgeführt, seit einigen Jahren im Rahmen einer internationalen Kooperation. Daher werden Patienten mit LCH grundsätzlich seit den ersten Jahren der Registertätigkeit mit erfasst. Der Anteil an Patienten, die der entsprechenden Studie zugeführt wurden, liegt bei über 90% der an das Register gemeldeten Erkrankungsfälle. Jährlich werden etwa 45 Kinder gemeldet, auf 2 Mädchen kommen 3 Knaben. Die LCH tritt überwiegend in den ersten beiden Lebensjahren auf (Altersmedian: 3 Jahre 3 Monate). Die Inzidenz für unter Einjährige liegt bei 1,6/100.000. Die altersstandardisierte Inzidenz für die unter 15-Jährigen beträgt 0,4/100.000.

Die SAA wird seit 1993 am Kinderkrebsregister erfasst, seitdem eine Therapieoptimierungsstudie auch zu diesem Krankheitsbild initiiert wurde. Der Anteil der dem Register bekannten Patienten mit SAA, die dieser Studie zugeführt wurden, beträgt 97%. Die SAA tritt bei unter Einjährigen fast nicht auf. Bei einer durchschnittlichen Zahl von 20 Neuerkrankungen jährlich ergibt sich bei ausgeglichenem Geschlechtsverhältnis eine Inzidenz von 0,2/100.000.

Diagnoses registered additionally to the ICCC diagnoses (LCH, MDS, SAA)

In the following we will present some results regarding the systematic registration of Langerhans Cell Histiocytosis (LCH), myelodysplastic syndrome (MDS) and severe aplastic anaemia (SAA). These diseases are not defined within the ICCC. Important measures are listed in table 4. This is based on the most recent 5-year period.

Since 1983 clinical studies are being conducted for LCH, lately in international co-operation. Thus patients with LCH have been registered for most of the existence of the registry. The fraction of study patients is more than 90% of the cases reported to the registry. About 45 children are reported annually, 3 boys are reported for every 2 girls. LCH is mostly seen in the first two years of life (median age 3 years, 3 months). The incidence rate in infants is 1.6/100,000. The age-standardized incidence rate below the age of 15 is 0.4/100,000.

SAA is registered since 1993, when a therapy optimisation study on this disease was initiated. The fraction of registered patients included in this study is 97%. The SAA is almost never observed in infants. At an average rate of 20 new cases a year and a sex ratio of about one the incidence is 0.2/100,000.

Erst im Jahr 1998 hat für das MDS offiziell eine klinische Studie der GPOH begonnen. Studienbezogene Behandlungen erfolgten vorher lediglich im Rahmen von Pilotisierungen. Daher ist der angegebene Anteil an Studienpatienten (zwei Drittel der gemeldeten Kinder mit MDS), der hier auf den zugrunde gelegten 5-Jahreszeitraum bezogen ist, deutlich niedriger als es die derzeitige Rate an Studienteilnehmern ist. Jedes Jahr kommen durchschnittlich 10 Patienten hinzu, Mädchen überwiegen im Verhältnis von 1 zu 0,7 gegenüber Knaben und etwas mehr als die Hälfte der Kinder ist jünger als 6 Jahre. Die Erkrankungsrate ist mit 0,1 / 100.000 (etwas höher bei Säuglingen) insgesamt niedrig.

Die MDS stellt eine Erkrankung dar, bei der medizinische und dokumentationstechnische Besonderheiten vorliegen, die eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Datenquellen erschwert.

The official GPOH initiated study on MDS started only in 1998. Some pilot studies had been conducted before this. The fraction of study patients (two thirds of all children registered) is based on the five-year period; the current rate is considerably higher. Annually about 10 new cases are observed, girls are more often affected with a ratio of 1 to 0.7, and slightly more than half of the children are younger than six years of age. The disease rate is generally low (0.1 / 100,000, slightly more in infants).

The MDS is a disease with special medical and documentary properties, making the comparison

Tabelle 4: Ausgewählte Kenngrößen für einige nicht in der ICCC definierte Diagnosen (Deutschland: 1994-1998)
Summary data for selected diagnoses not defined in ICCC (Germany: 1994-1998)

Langerhans cell histiocytosis		Incidence rates (per 100,000)	
		Age-specific:	Age-standardized:
Number of cases:	221	< 0: 1.6	0.4
Sex ratio (boys to girls):	1.5	1-4: 0.5	
Age median:	3 3/12 years	5-9: 0.3	Cumulative:
Trial participants:	90.4 %	10-14: 0.2	5.8

Severe aplastic anaemia		Incidence rates (per 100,000)	
		Age-specific:	Age-standardized:
Number of cases:	102	< 0: 0.0	0.2
Sex ratio (boys to girls):	1.1	1-4: 0.2	
Age median:	8 2/12 years	5-9: 0.1	Cumulative:
Trial participants:	96.9 %	10-14: 0.2	2.7

Myelodysplastic syndrome		Incidence rates (per 100,000)	
		Age-specific:	Age-standardized:
Number of cases:	52	< 0: 0.2	0.1
Sex ratio (boys to girls):	0.7	1-4: 0.1	
Age median:	5 9/12 years	5-9: 0.1	Cumulative:
Trial participants:	64.6 %	10-14: 0.1	1.3

Die dokumentationstechnische Schwierigkeit besteht darin, dass die MDS nach der derzeit gültigen Ausgabe des morphologischen Teils der ICD-10 (ICD-O-2) nicht zu den malignen Erkrankungen gehört. (Sie bleibt deswegen auch in der ICCC unberücksichtigt.) Eine medizinische Besonderheit liegt darin, dass sich aus einer MDS – wenn sie unbehandelt bleibt – im allgemeinen eine AML entwickelt.

Dies bedeutet, wenn aus einer MDS eine AML entsteht, darf die AML nicht als eine Neuerkrankung im Sinne eines Sekundärmalignoms eingeordnet werden, es handelt sich im Prinzip lediglich um eine Art Progression (“maligne Entartung”) der primären Erkrankung. Richtet man sich konsequent nach der ICD-O-2-Definition (und der ICCC), so ist nur die AML als für die Registrierung relevante Diagnose zu erfassen; das MDS bleibt prinzipiell unberücksichtigt. In einem Register, wie dem deutschen, in dem auch die Patienten mit MDS systematisch mit erfasst werden sollen, ergibt sich daraus jedoch das Problem, ob der Patient primär als MDS oder als AML zu registrieren ist.

Es ist zu hoffen, dass im Rahmen der derzeit stattfindenden Überarbeitung der ICD-O-2 die MDS als maligne Erkrankung definiert wird. (Es wäre dann auch wünschenswert, dies analog in einer Revidierung der ICCC umzusetzen.) Hierbei könnte ein zusätzlicher Code im Sinne von “AML nach MDS” Abhilfe für das geschilderte Problem bringen.

Einen hohen Stellenwert im Rahmen der Therapieoptimierungsstudie zur MDS haben die sekundären MDS. Darunter sind MDS zu verstehen, die nach einer gänzlich anderen Erkrankung, z.B. nach einem soliden Tumor, auftreten. Sie sind aus medizinischer Sicht grundsätzlich als Sekundärmalignome anzusehen, dies wird in unserem Register auch so gehandhabt. Nach den oben erwähnten Codierregeln von ICD-O-2 und ICCC würden diese Kinder jedoch erst dann als ein Patient mit Sekundärmalignom gelten, wenn sich aus der MDS eine AML entwickelt hat.

of various sources of data very difficult. The documentary difficulty is that MDS is not a malignant disease according to the current morphological section of the ICD-10 (ICD-O-2). This is why it is not included in the ICCC. The special medical property is that an untreated MDS usually develops into an acute non-lymphocytic leukaemia.

So when an MDS develops into an acute non-lymphocytic leukaemia, it may not be registered as a new case and thus as a secondary malignancy. In principle it is just a kind of progression of the primary disease. If we were to apply the ICD-O-2 (and ICCC) consequently, only acute non-lymphocytic leukaemia would be registered and MDS would be ignored. In our registry, where MDS is registered systematically, we thus have the problem of whether to register these patients primarily arising from MDS or as acute non-lymphocytic leukaemia.

We hope that the upcoming revision of the ICD-O-2 will define MDS as a malignant disease. It would be desirable to include this in an ICCC revision as well. An additional code “acute non-lymphocytic leukaemia arising from MDS” would solve the problem described here.

Very important aspects of the therapy optimisation study of MDS are secondary MDS. These are MDS occurring after another disease, such as a solid tumour. Medically they are seen as secondary malignancies, as which we handle them in the registry. According to the current ICD-O-2 and ICCC coding, they would be considered as secondary malignancy cases only after the MDS has progressed into an acute non-lymphocytic leukaemia.